126 非酒精性脂肪性肝病临床指南和共识的质量评价及推荐意见比较研究

张卓然，于长禾，安易，等. 126 非酒精性脂肪性肝病临床指南和共识的质量评价及推荐意见比较研究[J]. 中国全科医学，2023. [Epub ahead of print]. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0835

张卓然[1]，于长禾[2]，安易[2]，何新[3]，郭一[1]，邓金燕[1]，李悦[1]，韩登[1]，皮珊珊[1]，贺俊芝[4]，陈玥[1]，叶永安[1,5]，杜宏波[1,5*]

基金项目：国家自然科学基金青年项目“基于肠道菌群调控的 Wnt/β-catenin 信号通路研究葛根芩连汤对 NASH 大鼠肠隐窝干细胞再生的调节作用”（项目编号：No. 81904138），2020/01-2022/12；全国中医临床优秀人才研修项目（项目编号：国中医药人教函[2022]-1）

1.100700 北京，北京中医药大学东直门医院脾胃病科；
2.100700 北京，北京中医药大学东直门医院推拿科；
3.100700 北京，北京中医药大学东直门医院脑病科；
4.412000 湖南省株洲市，湖南省直中医医院肝病科；
5.100700 北京，北京中医药大学肝病研究所
*通信作者：杜宏波，博士，主任医师，副教授，博士研究生导师。北京中医药大学东直门医院脾胃病科和感染科主任，北京中医药大学肝病研究所副所长，北京中医药大学感染病教研室主任。E-mail：duhongbotcm@126.com

【摘要】 **目的** 采用 AGREE Ⅱ和 RIGHT 工具对非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）指南性文件的方法学质量和报告质量，对推荐意见进行总结和比较，为未来 NAFLD 指南的制定及报告提供参考依据。**方法** 计算机检索 PubMed、CNKI 等中文和英文数据库，检索时限为 2012 年 9 月 1 日-2022 年 9 月 1 日。两名经培训的评价员分别独立使用 AGREE Ⅱ和 RIGHT 对纳入指南性文件的方法学质量和报告质量进行评价，并对较高质量指南性文件的推荐意见进行整理和比较。**结果** 共纳入 19 篇文献，其中 12 篇指南，7 篇共识；中文 6 篇，英文 13 篇；使用循证方法制订 10 篇。AGREE Ⅱ各领域平均得分分别为：范围与目的（42.84%）、参与人员（31.43%）、严谨性（31.25%）、清晰性（60.67%）、应用性（32.68%）、独立性（37.5%）。RIGHT 各领域平均得分分别为：基本信息（59.65%）、背景（66.12%）、证据（42.11%）、推荐意见（39.85）、评审和质量保证（17.11%）、资金资助与利益冲突声明和管理（18.42%）、其他方面（47.37%）。基于循证方法制订的指南性文件在 AGREE Ⅱ的平均得分及 RIGHT 中的报告质量均高于非循证指南性文件；国外指南性文件在 AGREE Ⅱ的平均得分及 RIGHT 中的报告质量均高于国内指南性文件。主要推荐意见涉及筛查与诊断、评估、管理（非药物治疗和药物治疗）以及手术治疗。**结论** 目前已发表的 NAFLD 指南性文件的方法学质量及报告质量仍有待提升，国内指南性文件较国际仍有差距，中医指南性文件的制订应遵循循证方法。在指南制订和报告过程中，应进一步参考 AGREE Ⅱ和 RIGHT 等国际标准。临床应建立对 NAFLD 高危人群的筛查意识，建立完善的早期无创诊断和评估体系，并向 NAFLD 患者提供针对生活方式、肝脏功能、代谢障碍的多维度治疗方案。

【关键词】 非酒精性脂肪肝病；AGREE Ⅱ；RIGHT；指南；共识；推荐意见

【中图分类号】 R259

A comparative study on the quality evaluation and recommendations of clinical guidelines and consensus on non-alcoholic fatty liver disease

ZHANG Zhuo-ran[1], YU Chang-he[2], AN Yi[2], HE Xin[3], GUO Y[1], DENG Jin-yan[1], LI yue[1], HAN Deng[1], PI Shan-shan[1], HE

Jun-zhi[4], CHEN Yue[1], YE Yong-an[1,5], DU Hong-bo[1,5]
1. Department of Gastroenterology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China
2. Department of Message, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China
3. Department of Neurology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China
4. Department of Hepatology, Hunan Province Directly Affiliated TCM Hospital, Zhuzhou 412000, China
5. Hepatology Disease Research Institute, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China
*Corresponding author: Du Hong-bo, Chief physician, Assistant professor, Doctoral supervisor; Email: duhongbotcm@126.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the methodological quality and reporting quality of guidance documents for non-alcoholic fatty liver disease using the AGREE II and RIGHT tools, summarize and compare the recommendations, and provide a reference for the development and reporting of future guidelines for non-alcoholic fatty liver disease. **Methods** PubMed, CNKI and other Chinese and English databases were searched by computer, with a search time frame of 1 September 2012 - 1 September 2022. Two trained evaluators independently evaluated the methodological and reporting quality of the included guidance documents using AGREE II and RIGHT respectively, and collated and compared the recommendations of the higher quality guidance documents. **Results** A total of 19 publications were included, including 12 guidelines and 7 consensus; 6 in Chinese and 13 in English; and 10 are developed using an evidence-based approach. The mean scores for each domain of AGREE II are 42.84% for scope and purpose, 31.43% for participants, 31.25% for rigour, 60.67% for clarity, 32.68% for application and 37.5% for independence. The average scores of RIGHT in each area are: basic information (59.65%), background (66.12%), evidence (42.11%), recommendations (39.85), review and quality assurance (17.11%), funding and conflict of interest statement and management (18.42%), and other aspects (47.37%). Evidence-based guidance documents has higher mean scores in AGREE II and higher quality of reporting in RIGHT than non-evidence-based guidance documents. Foreign guidance documents has higher mean scores in AGREE II and higher quality of reporting in RIGHT than domestic guidance documents. The main recommendations relate to screening and diagnosis, assessment, management (non-pharmacological and pharmacological treatment) and surgical treatment. **Conclusion** The methodological quality and reporting quality of the published guidance documents for NAFLD still need to be improved, and there are still gaps between domestic guidance documents and international guidance documents. The development of TCM guidance documents should follow an evidence-based approach. Further reference should be made to international standards such as AGREE II and RIGHT in the process of guideline development and reporting. Screening awareness for high-risk groups of NAFLD and a sound early non-invasive diagnosis and evaluation system should be established. Multi-dimensional treatment plans for lifestyle, liver function and metabolic disorders should be provided for patients NAFLD.

【Keywords】 Non-alcoholic fatty liver disease, AGREEⅡ, RIGHT, Guideline, Consensus, Recommendation

非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）是指除外引起肝脏脂肪积累的继发性病因（酒精和药物等），以超过 5%的肝细胞出现脂肪变性为主要特征的临床病理综合征[1]。目前认为，NAFLD 的发生与发展与糖脂相关代谢功能障碍的联系密切。2020 年发布的代谢相关脂肪性肝病（MAFLD）的新定义声明[2]明确阐述了 2 型糖尿病和代谢功能障碍作为其诊断标准的重要组成部分，并建议 MAFLD 作为一种阳性诊断命名取代 NAFLD（由于以 MAFLD 命名的指南性文件较少，且目前 NAFLD 和 MAFLD 疾病内涵大致相同，本文暂使用 NAFLD 命名）。其在世界范围内的患病率约为 25%[3]，在中国的患病率为 5%～24%[4]。至今为止，NAFLD 已经取代病毒性肝炎，成为世界范围内最常见的慢性肝病[5]。且随饮食习惯和生活方式的改变，亚太地区的 NAFLD 患病率仍在不断上升[6]。目前各个国家、协会发表了众多 NAFLD 领域的临床实践指南和共识，但其制定和报告的质量参差不齐，较多的推荐意见可能会对临床工作者造成一定困扰，在一定程度上不利于 NAFLD 临床诊疗活动的开展。

AGREE II 是目前国际上公认且使用率最高的指南方法学质量工具，包括6个领域共计23个条目[7]。RIGHT是国际上最通用的指南报告标准[8]。本研究采用AGREE II 和RIGHT工具，对现有的NAFLD临床实践指南和共识进行方法学和报告规范评价，为提高指南质量和报告规范提供参考，并选择高质量的指南对推荐意见进行汇总、比较，为NAFLD的预防、诊断、治疗、管理提供有价值的信息。

1　资料与方法

1.1　检索策略

计算机检索PubMed、中国知网（CNKI）、中国生物医学文献数据库（CBM）、万方和维普数据库，并补充检索WHO、国际指南协作网（GIN）、英国国家临床优化研究所（NICE）、美国国立指南文库（NGC）、苏格兰院际间协作网（SIGN）、医脉通数据库（Medlive）等数据库，检索时限为2012年1月1日-2022年1月1日。中文检索词包括：非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪肝、单纯性脂肪肝、代谢相关脂肪性肝病、指南、专家共识、专家意见、规范等。英文检索词包括：metabolic associated fatty liver disease、nonalcoholic fatty liver disease、MAFLD、NAFLD、guideline、consensus、expert consensus、clinical practice guideline、practice guideline、recommendation等。以PubMed为例，具体检索策略为：1#“metabolic associated fatty liver disease” [Title/Abstract] OR“nonalcoholic fatty liver disease” [Title/Abstract] OR “MAFLD” [Title/Abstract] OR “NAFLD” [Title/Abstract]，共检索出9425篇文献；2# “guideline”[Title/Abstract] OR “consensus”[Title/Abstract] OR “expert consensus” [Title/Abstract] OR “clinical practice guideline”[Title/Abstract] OR “practice guideline” [Title/Abstract] OR “clinical practice ”[Title/Abstract] OR “advice ”[Title/Abstract] OR “recommendation”[Title/Abstract] OR “standard”[Title/Abstract])，共检索出283785篇文献；1# ADN 2#，共检索出851篇文献。

1.2　纳入标准　(1)国内外公开发表的临床实践指南/共识/规范等（以下均称为“指南性文件”）；（2）研究对象为非酒精性脂肪性肝病患者；(3)如果两部或多部指南为更新关系，则纳入最新版本的指南；(4)语言类别限定中文或英文。

1.3　排除标准　(1)指南摘要、节选、解读或翻译版本；（2）指南制定计划书、草案、试行版、发布公告、会议纪要；（3）非中文或英文指南。

1.4　文献筛选和资料提取　根据制定的检索策略和纳排标准，将检索的文献题录导入NoteExpress软件进行查重管理。查重过的文献由2名肝病领域研究人员严格按照纳入和排除标准，独立阅读、筛选文献和提取资料，并进行交叉核对。如出现分歧，则咨询第三位专家协助判断。如有资料缺乏，尽可能与通讯作者联系进行补充。基于AGREE II 和RIGHT评价工具的条目内容设计资料提取表，提取的基本信息主要包括：指南名称、通讯作者、发表/更新的时间、制定的国家/协会、是否通过循证方法制定、证据质量等级评价方法、资金支持和利益冲突等。

1.5　方法学和报告质量评价　由2名评价员采用AGREE II 和RIGHT评价工具对纳入的文献分别进行方法学和报告质量评价。2名评价员在评价前均已接受专业培训，确保对每个条目的评价标准相同。AGREE II 评价工

具分为6个领域共23个条目，每个条目最低评分为1分，最高评分为7分。纳入指南性文件各领域标准化得分（百分比）计算公式为：各领域标准化得分=（实际得分-最低可能得分）/（最高可能得分-最低可能得分）。计算两名评价员评价各领域得分的总和，并计算实际总得分/总最高可能得分×100%（结果保留两位小数）。根据每部指南性文件6个评价领域的得分均值分为3个等级：A级（6个领域得分均≥60%），为“临床推荐使用”；B级（有领域得分＜60%，得分≥30%的领域不少于3个），为“修改后推荐”；C级（3个或以上领域的得分＜30%），为“不推荐”[9]。

RIGHT评价工具分为7个领域共22个条目，每个条目的评价分为“完全报告（Y）”、“部分报告（P）”、“未报告（N）”和“不适用（I）”四类：“完全报告（Y）”指相关信息在文献中均完整表述；“部分报告（P）”指相关信息只有部分内容在文献中表述；“未报告（N）”指相关信息完全未在文献中表述；“不适用（I）”指文献不适用于该条目的评价要求。为评价各指南性文件的报告质量，对“完全报告”赋值2分，对“部分报告”赋值1分，对“未报告”和“不适用”赋值0分，并计算实际总得分/总最高可能得分×100%（结果保留两位小数）。

1.6　质量控制　在开始正式评价前，随机抽取3篇指南性文件进行预评价。使用组内相关系数（intraclass correlation，ICC）对AGREE Ⅱ的评价结果进行可信度检验。采用SPSS 23.0软件计算ICC，当ICC≤0.75时，对评价员重新进行培训，当评价员ICC值＞0.75时，开始正式评价。RIGHT条目评价结果如遇分歧，则咨询第三位专家进行判定。

1.7　主要推荐意见汇总　对评级在B级及以上的NAFLD指南性文件中的主要推荐意见进行汇总。按照筛选与诊断、评估、管理（非药物治疗和药物治疗）和手术治疗，整理汇总主要推荐意见。按照GRADE标准（见表1），提取循证指南性文件中的推荐意见强度和证据等级。若指南性文件采用其他推荐意见强度和证据分级标准，由肝病专家根据内容依照GRADE标准进行判断。若指南性文件内容涉及但未提出明确推荐意见强度和证据等级划分，由研究团队专家依据GRADE标准进行划分，并记录原始文献中相关内容。

2　结果

2.1　文献检索结果

共检索出2026篇文献，其中中文文献1168篇，英文文献858篇。将题录导入NoteExpress3.5软件，查重后剩余1817篇。阅读标题、摘要和关键词后排除文献1780篇，阅读全文后排除文献18篇，最终纳入19篇文献[10-28]。文献筛选流程见图1。

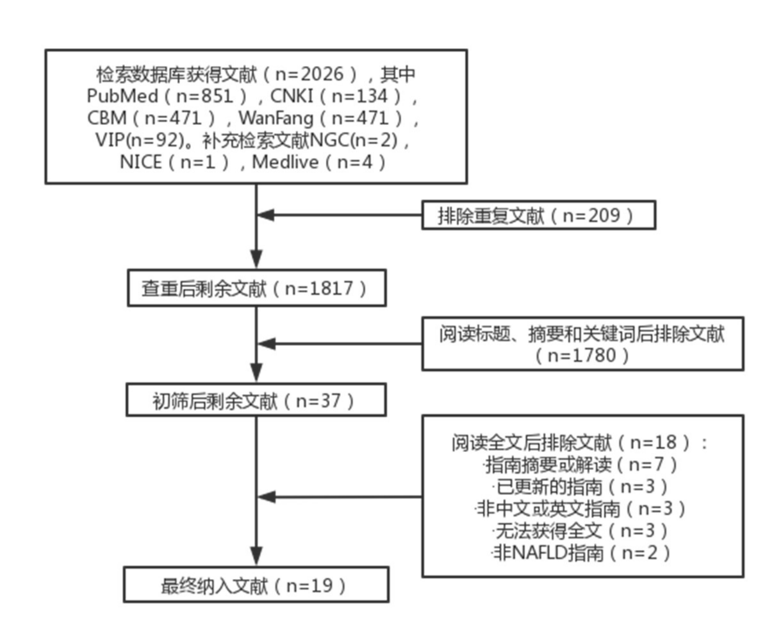


图1　文献筛选流程图

Picture1　Flow chart of literature screening

2.2　纳入文献基本特征　共纳入19篇NAFLD的相关文献，其中指南12篇[10，13，16-20，23-24，26-28]，共识7篇[11-12，14-15，21-22，25]；中文6篇[10-15]，英文13篇[16-28]；使用循证方法制订10篇[10，15-19，23，25-26，28]。纳入指南性文件的基本特征见表2。

2.3　方法学质量评价　随机抽取3篇指南性文件，2名评价员AGREEⅡ评价结果的ICC值均在0.8以上，一致性良好。19部指南AGREEⅡ中6个领域的平均标准化百分比分为别：范围与目的（42.84%）、参与人员（31.43%）、制订严谨性（31.25%）、表达清晰性（60.67%）、应用性（32.68%）、编辑独立性（37.50%）、实际总得分/最高总得分（46.36%）。其中A级指南性文件0部，B级指南性文件12部[10，15-19，22-26，28]，C级指南性文件7部[11-14，20-21，27]。方法学质量评价得分情况见表3。

在范围与目的领域，仅3部指南性文件[15-16，26]对预期获益进行了描述，所有指南性文件均缺少对照措施的描述，所有指南性文件均未完整描述目标人群的基本特征、疾病状况以及需要排除的人群。

在参与人员领域，所有指南性文件均缺少对指南制订成员的姓名、研究领域、单位、地址以及分工的完整描述，仅2部指南性文件[16-17]在制订过程中收集了目标人员的观点和建议。

在制订严谨性领域，仅2部指南性文件[16-17]提供了较为完整的证据检索的方法和策略，仅1部指南性文件[15]较为清晰地对证据选择的标准进行了说明。5部指南性文件[16-18，24，28]在发布前经过了外部专家评审，但并未提供审核者的相关信息。7部指南性文件[10，14，16，18-19，24，26]明确了在未来将进行更新，但均未完整描述更新的方法、周期和时间。

在表达清晰性领域，5部指南性文件[11-14，22]的推荐意见未突出显示，对查找造成了困难。

在应用性领域，近半数指南性文件[11-14，20-22，27-28]未提及应用过程中的促进和阻碍因素。几乎所有指南性文件均未提供较为完善的应用推荐建议的意见或工具。近半数指南性文件[14，18，20，22-24，27-28]未考虑应用时潜在的资源投入。1部指南性文件[26]未提供任何推荐意见的监测标准。

在编辑独立性领域，6部指南性文件[17，19，22-23，25，26]较为明确地说明赞助单位的观点未影响推荐意见。6部指南性文件[10-14，20]未记载开发小组的利益冲突。

2.4　报告质量评价　根据RIGHT工具的评价结果，纳入的NAFLD指南性文件的整体报告质量相对较低。总报告率大于80%的指南性文件仅1部[16]，为85.71%。指南的报告质量普遍优于共识。中医类指南性文件的报告质量普遍偏低，总报告率均低于40%。19部指南性文件的平均总报告率为46.47%。领域一至领域七的平均报告率分别为：59.65%、66.12%、42.11%、39.85%、17.11%、18.42%、47.37%。领域一（基本信息）和领域二（背景）的报告质量较高，而领域五（评审和质量保证）和领域六（资金资助与利益冲突声明和管理）的报告质量较低。在领域五中，15部指南性文件[10-15，19-23，25-28]的报告率均为0。报告质量评分具体见表4。

2.5　高质量指南推荐意见汇总比较　对12部B级指南性文件[10，15-19，22-26，28]的主要推荐意见进行汇总，并依据GRADE标准（见图2），对使用循证方法制订的10部B级指南性文件[10，15-19，23，25-26，28]的推荐意见进行强度和证据级别汇总。B级指南性文件的主要推荐意见汇总见表5。依据GRADE标准的主要推荐意见强度和证据分级见表6。

推荐意见内容涉及筛查与诊断、评估、管理（非药物治疗和药物治疗）和手术治疗。筛查与诊断的推荐意见以高危人群特征、推荐使用的诊断工具、替代诊断工具和鉴别诊断工具为主。筛查相关推荐意见主要包括血液肝酶水平（ALT、AST、GGT等）、超重/肥胖、T2DM和代谢综合征。诊断相关推荐意见主要包括腹部B超、肝组织活检和基因检测。评估相关推荐意见主要包括血清标志物、腹部B超、CT、MRI/MRS和VCTE。在筛查方面，将超重/肥胖、T2DM和代谢综合征患者作为NAFLD筛查对象的推荐意见较为统一，以强推荐为主。但1部指南性文件[28]不推荐在低级医疗机构对肥胖和糖尿病患者筛查NAFLD，理由是缺乏明确的NAFLD治疗方案和与筛查相关的长期有益证据。

非药物治疗的推荐意见以低热量饮食和运动为主。2部指南性文件[10，19]提出适度饮用咖啡可能有益于NAFLD患者，且均为强推荐。6部指南性文件[10，15-17，19，28]提出应严格限制NAFLD患者饮酒量，且以强推荐等级为主。由于目前尚无获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准的治疗NAFLD的药物[29]，药物治疗的推荐意见较多且存在一定差异，总体以改善肝功和代谢障碍为主要目标，主要包括ACEI/ARB、二甲双胍、吡格列

酮、他汀、ω-3脂肪酸、GLP1-RA、SGLT-2抑制剂和UDCA。对维生素E、ω-3脂肪酸、吡格列酮和UDCA的推荐与否存在分歧：8部指南性文件[10, 16-19, 23, 25, 28]推荐维生素E的使用，1部指南性文件[14]不推荐维生素E的使用；4部指南性文件[10, 18, 23, 28]推荐ω-3脂肪酸的使用，1部指南性文件[16]不推荐ω-3脂肪酸的使用；8部指南性文件[10, 16-19, 23, 25-26]推荐吡格列酮的使用，1部指南性文件[28]不推荐吡格列酮的使用；1部指南性文件[23]推荐UDCA的使用，2部指南性文件[17, 28]不推荐UDCA的使用，且有关ω-3脂肪酸和UDCA推荐意见的证据等级均较低。手术治疗的推荐意见以非药物和药物疗法控制不佳的肥胖患者的减肥（代谢手术）和发生肝硬化、肝硬化失代偿以及HCC后的肝移植术为主，推荐强度均以强推荐为主。

3 讨论

3.1 NAFLD指南性文件的基本情况 NAFLD是引发肝功能异常最常见的慢性肝病之一，包括单纯性脂肪肝（NAFL）、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）以及引发的相关肝硬化和肝细胞癌（HCC）[30]。随“代谢相关脂肪性肝病（MAFLD）”名称的提出[2]，代谢相关因素在引发肝脂肪变性中的作用愈发引起重视。纳入的19部指南性文件中，以NAFLD命名的指南性文件有16部[10-18, 20-24, 27-28]，以MAFLD命名的指南性文件有3部[19, 25-26]。以MAFLD命名的3部指南性文件分别发表于2020年[26]、2021年[19]和2022年[25]，表明MAFLD的命名已较多应用于最新指南性文件的制订，且3部指南性文件均重点关注了代谢相关因素对脂肪肝发病的影响。根据制订方法的差异，纳入的19篇文献中，指南12篇[10, 13, 16-20, 23, 24, 26-28]，共识7篇[11, 12, 14, 15, 21, 22, 25]，其中循证方法制订的指南性文件10篇[10, 16-19, 23, 26, 28]。其中1部指南性文件[15]为T2DM合并NAFLD的患者提供了筛查和诊疗建议。在治疗建议上，有3部指南性文件[12-14]提供了中医相关的治疗意见，但均未提供疗效支撑证据，提示中医药治疗NAFLD证据尚且欠缺，未来应组织高质量的中医药临床试验，为中医指南性文件的制订提供证据基础。

3.2 NAFLD指南性文件的方法学分析 纳入的19部指南性文件，中文6部[10-15]，英文13部[16-28]。纳入的6部中文指南性文件中，B级2部[10, 15]，C级4部[11-14]；纳入的13部英文指南性文件中，B级10部[16-19, 22-26, 28]，C级3部[20-21, 27]。与国际指南性文件相比，国内指南性文件的方法学质量偏低，其中中医指南性文件的方法学质量明显不足，评级均为C级，推荐水平较低，且均未遵循循证方法。AGREE工具评价结果显示，基于循证方法制订的10部指南性文件[10, 16-19, 23, 26, 28]在总分、范围与目的、制订严谨性和编辑独立性方面的标准化得分均明显高于非循证指南性文件，由此可见，遵循循证方法能够明显提升指南性文件的质量[31]。在参与人员、制订严谨性、应用性和编辑独立性领域，纳入指南性文件的平均标准化得分均不足40%，主要由于参与人员信息不全，检索方法及证据纳排标准未描述或描述不全，有关推荐意见应用的影响因素、配套工具及相关资源使用描述不全以及未说明赞助和利益冲突内容。指南性文件的配套文件或建议能够推进其在临床的应用，提供完整且可供指南使用人员参考的配套工具对其传播和应用具有十分重要的意义。此外，6部国内指南性文件中，5部[10-14]在编辑独立性领域的标准化得分均为0，提示国内指南性文件在制订过程中，应注意收集赞助和利益冲突信息并公布。

3.3 NAFLD指南性文件的报告质量分析 RIGHT工具评价结果显示，纳入的19部指南性文件的报告质量均较低，最终得分超过80%的指南性文件仅1部[15]，超过60%的仅2部[16-17]。指南的报告质量明显优于共识。在各领域评价中，领域一（基本信息）和领域二（背景）的得分较高，领域五（评审和质量保证）和领域六（资金资助与利益冲突声明和管理）的得分偏低，主要由于大多指南性文件均未报告是否经外部专家独立评审和质量评价，对资金来源和参与制订人员的利益冲突报告不全。所有指南性文件均未报告资金的使用过程。因此，在指南性文件制订过程中，应对制订者提供规范报告培训，增强规范报告意识，同时应根据RIGHT工具内容执行相应的报告要求，根据RIGHT条目进行结构化汇报。

3.4 NAFLD指南性文件的推荐意见分析 非酒精性脂肪性肝病指南性文件的推荐意见主要涉及筛查与诊断、肝脂肪与纤维化程度的评估、管理（非药物治疗和药物治疗）以及手术治疗。肝酶反复异常的患者应进行NAFLD筛查，但肝酶异常不被推荐作为NAFLD诊断的组成部分。NAFLD已成为世界范围内最常见的慢性肝病[5]，随“多重打击”学说的推广[32]，超重/肥胖、T2DM以及代谢综合征等人群已成为需进行NAFLD筛查的重点对象。基因检测可能有助于评估NAFLD、脂肪性肝炎、肝硬化和HCC的遗传易感性。腹部B型超声是目前NAFLD推荐的影像学诊断方法，超声、CT、MRI、MRS、VCTE均可用于评估肝脏的脂肪变性程度，血清纤维化标志

物、FIB-4和NFS评分可用于评估肝纤维化和硬化程度，HOMA-IR可用于评估正常人群的胰岛素抵抗。由于血浆谷丙转氨酶水平和谷草转氨酶/谷丙转氨酶比值在评估是否存在脂肪性肝炎中的作用尚且存疑[33-34]，脂肪性肝炎的诊断严格依赖肝组织活检。由于NAFLD为排除性诊断[2]，其确诊仍需排除酒精性肝病、自身免疫性肝病等导致肝脏脂肪变性的疾病，但在以MAFLD命名的指南性文件[19,25-26]中，其诊断标准已经更改为非排除性的阳性诊断标准：存在影像学、血液生物标志物或组织学的肝脏脂肪变性证据，且存在超重/肥胖，患有T2DM或存在至少两种代谢风险。虽目前两种命名所对应的疾病内涵大致相同，但作为纳入性诊断，MAFLD允许双重甚至多重病因导致肝脂肪变性疾病的存在，无疑更适合在临床实践中的应用。而NAFLD严格排除了其他肝病因素，更加适用于具有严格纳排标准的临床试验。诊断标准的变化对未来的临床实践和研究可能会造成影响。根据纳入的B级指南性文件的推荐意见，形成MAFLD临床实践诊疗流程图。具体见图2。

非药物治疗意见主要围绕饮食和运动。超重/肥胖患者应限制热量摄入，虽在严格执行上存在困难，但具有良好的临床疗效[35]。推荐以地中海饮食为代表的的低碳水化合物和低果糖饮食方案，并建议严格戒酒。生酮饮食在调节肝脏炎症和纤维化方面具有良好的作用[36]，与低热量饮食相结合能够快速降低肝脏的脂肪堆积[37]，在未来NAFLD的治疗中具有一定潜力。推荐有氧运动或阻力运动，建议应至少达到7%-10%的体重减轻。2部指南性文件[10, 19]建议NAFLD患者适度饮用咖啡，可能与以咖啡因为代表的主要咖啡成分能够降低肝脂肪量和硬度，改善代谢有关[38]。

目前暂无FDA批准的能够明确减缓、停止、逆转NAFLD和NASH的药物。指南性文件推荐的药物疗法大多为治疗相关代谢障碍的方案。维生素E、二甲双胍、吡格列酮和他汀类是推荐较多的治疗药物。维生素E800IU/天和吡格列酮30-45mg/天是可供参考的脂肪性肝炎用药剂量。二甲双胍推荐用于单纯胰岛素抵抗或合并T2DM的治疗。GLP1-RA通过减少饱腹感，降低食物摄入而改善肥胖状态和降低血糖[39]，提示调控食欲可能是NAFLD治疗的机制之一。ACEI/ARB类药物是合并高血压首选的一线降压药物。他汀推荐用于合并血脂异常的治疗，ω-3脂肪酸可能可用于合并高甘油三酯血症的治疗。目前PCSK9抑制剂[40]和利拉鲁肽[41]已被证实能够显著降低血清低密度脂蛋白胆固醇水平，降低NAFLD患者心血管事件的发生率，可能能够应用于血脂异常NAFLD患者的治疗。其中维生素E、ω-3脂肪酸、吡格列酮和UDCA的推荐意见存在分歧。维生素E、ω-3脂肪酸和吡格列酮的反对意见均由于缺乏在对应指南性文件研究患者群体中的疗效证据[15-16, 28]。UDCA的反对意见由于其对NASH及NAFLD/NASH相关肝纤维化的治疗无效[17]和缺乏疗效证据[28]。中医指南性文件提供了可用的中药处方，但在其他指南性文件中未见中药药物推荐方案。管理无效的肥胖NAFLD患者或合并NASH的肥胖患者，推荐进行减重（代谢）手术（无肝硬化失代偿），但必须严格评估患者肝硬化和失代偿风险，且关于进行减重（代谢）手术的患者BMI阈值方面的意见并不统一。NASH肝硬化、失代偿和HCC患者可进行肝移植术评估。

在证据方面，少数较高质量的循证指南性文件能够提供较为完整的推荐意见的支持证据，但大部分指南性文件的证据资料展示均不完整。药物治疗方面的推荐意见证据强度普遍低于其它方面，可能由于目前暂无具有明确证据能够改善NAFLD的肝脏脂肪变性的单种药物，这也从一定程度上证明NAFLD并非单纯由于肝脏脂质沉积、胰岛素抵抗和氧化应激造成的“双重打击”[42]，而是与遗传以及多种途径介导的代谢障碍造成的“多重打击”[2]相关。这也从一定程度上解释了单纯以肝脏病变为中心的治疗方案往往效果不佳，提示NAFLD的新药研发需要从多靶点、多通路入手，从多种途径改善NAFLD相关的代谢障碍。

4　总结

NAFLD相关指南性文件的方法学质量和报告质量仍需提升。方法学应重点关注参与人员、制订严谨性、应用性和编辑独立性。报告规范应重点关注评审和质量保证，资金资助与利益冲突声明和管理。指南性文件制订过程应遵循AGREEⅡ量表的要求，报告应根据RIGHT量表的要求进行结构化报告。国内指南性文件应提升制订过程中的方法学质量，中医指南性文件的制订应采用循证方法，加强中医指南性文件制订的方法学研究。

本研究对较高质量NAFLD指南性文件的主要推荐意见进行总结，对临床实践有一定的指导作用。应帮助

临床工作者建立对超重/肥胖、T2DM、代谢综合征以及高胰岛素抵抗的非肥胖人群的筛查意识，并建立完善的早期无创诊断和评估体系。临床工作者应向NAFLD患者提供包括但不限于饮食和运动的生活建议，并根据存在的代谢障碍或肝脏功能异常或炎症表现选择指南性文件推荐的药物。

本研究仍存在一定的局限性。纳入的文献语言限制为中文或英文，基于期刊发表的文献篇幅囿于版面限制，从一定程度上导致本研究收录的文献数量和信息受限。AGREEⅡ和RIGHT是国际公认的指南方法学和报告质量评价工具，但存在评价范围重合、内容覆盖不足、工作量大、较为依赖指南内容的完整报告、对非循证方法制订的指南性文件评价效力差等问题。未来研究可扩大检索的语言范围，探索更适合的指南性文件方法学和报告质量评价工具，从而更为全面、综合的评估指南性文件的质量。

作者贡献：张卓然负责提出研究选题方向和撰写文章初稿；于长禾负责研究方法的设计；安易、何新负责文献的检索和资料提取；邓金燕、李悦负责数据统计；韩登、皮珊珊负责图表的制作；叶永安、杜宏波负责文章的修改和审校。

所有作者声明无利益冲突

参考文献

[1]Li W,Alazawi W.Non-alcoholic fatty liver disease.Clin Med(Lond).2020 Sep;20(5):509-512.

[2]Eslam M,Newsome PN,Sarin SK,et al.A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease:An international expert consensus statement[J].J Hepatol. 2020 Jul;73(1):202-209.

[3]Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. Clin Med (Lond). 2018 Jun;18(3):245-250.

[4]丁雪娇,赵双清,李雅丽.非酒精性脂肪性肝病的流行病学及防治[J].中国临床保健杂志,2021,24(06):742-746.

[5]YOUNOSSI ZM,KOENIG AB,ABDELATIF D,et al.Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence,incidence,and outcomes[J].Hepatology,2016,64(1):73-84.

[6]舒筠然,李俊琪,刘琼.非酒精性脂肪性肝病的流行病学和危险因素分析[J].临床肝胆病杂志,2019,35(09):2085-2090.

[7]Brouwers MC,Kho ME,Browman GP,et al.AGREE II:advancing guideline development, reporting and evaluation in health care.CMAJ.2010 Dec 14;182(18):E839-42.

[8]Yaolong C,Kehu Y,Ana M,et al.A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care:The RIGHT Statement.[J].Annals of internal medicine,2016.

[9]鞠春晓,张瑶,刘晓林[J].慢性心力衰竭防治指南和共识的方法学质量评价[J].中国循证医学杂志,2021,21(09):1091-1097.

[10]非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)[J].中华肝脏病杂志,2018,26(03):195-203.

[11]非酒精性脂肪性肝病与相关代谢紊乱诊疗共识(第二版)[J].临床肝胆病杂志,2018,34(10):2103-2108.

[12]李军祥,陈誩,王允亮.非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J].中国中西医结合消化杂志,2017,25(11):805-811.

[13]非酒精性脂肪性肝病中医诊疗指南(基层医生版)[J].中西医结合肝病杂志,2019,29(05):483-486.

[14]张声生,李军祥.非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)[J].临床肝胆病杂志,2017,33(12):2270-2274.

[15]中华医学会内分泌学分会,中华医学会糖尿病学分会.中国成人2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病管理专家共识[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(07):589-598.

[16]National Guideline Centre (UK).Non-Alcoholic Fatty Liver Disease:Assessment and

Management.London:National Institute for Health and Care Excellence (NICE);2016 Jul.
[17]Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF),Società Italiana di Diabetologia (SID),Società Italiana dell'Obesità (SIO),et al.Non-alcoholic fatty liver disease in adults 2021:A clinical practice guideline of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), the Italian Society of Diabetology (SID) and the Italian Society of Obesity (SIO)[J]. Dig Liver Dis. 2022 Feb;54(2):170-182.
[18]Kang SH, Lee HW,Yoo JJ,et al.KASL clinical practice guidelines:Management of nonalcoholic fatty liver disease[J].Clin Mol Hepatol.2021 Jul;27(3):363-401.
[19]Fouad Y,Esmat G,Elwakil R,et al.The Egyptian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease[J].Saudi J Gastroenterol.2022 Jan-Feb;28(1):3-20.
[20]Francque S,Lanthier N,Verbeke L,et al.The Belgian Association for Study of the Liver Guidance Document on the Management of Adult and Paediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease[J].Acta Gastroenterol Belg.2018 Jan-Mar;81(1):55-81.
[21]Recommendations of the Polish Group of Experts for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (PGE-NAFLD),Tomasiewicz K, Flisiak R,et al.Recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J].Clin Exp Hepatol. 2018 Sep;4(3):153-157.
[22]Cotrim HP,Parise ER,Figueiredo-Mendes C,et al.Nonalcoholic fatty liver disease Brazilian society of hepatology consensus[J].Arq Gastroenterol.2016 Apr-Jun;53(2):118-22.
[23]Alswat KA,Fallatah HI,Al-Judaibi B,et al.Position statement on the diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease[J].Saudi Med J.2019 Jun;40(6):531-540.
[24]Arab JP,Dirchwolf M,Álvares-da-Silva MR,et al.Latin American Association for the study of the liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease[J].Ann Hepatol.2020 Nov-Dec;19(6):674-690.
[25]Chan WK, Tan SS, Chan SP, et al.Malaysian Society of Gastroenterology and Hepatology consensus statement on metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J].J Gastroenterol Hepatol.2022 May;37(5):795-811.
[26]Eslam M,Sarin SK,Wong VW,et al.The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease[J].Hepatol Int.2020 Dec;14(6):889-919.
[27]Review Team,LaBrecque DR,Abbas Z,et al.World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis[J].J Clin Gastroenterol.2014 Jul;48(6):467-73.
[28]Chalasani N,Younossi Z,Lavine JE, et al.The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease:Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association[J].Am J Gastroenterol.2012 Jun;107(6):811-26.
[29]靳睿，王晓晓，刘峰，等．非酒精性脂肪性肝病的药物治疗进展[J].临床肝胆病杂志,2022,38(07):1634-1640.
[30]胡中杰,张晶.我国非酒精性脂肪性肝病的研究现状[J].临床肝胆病杂志,2016,32(03):552-556.
[31]Burgers JS,Grol R,Klazinga NS,et al.Towards evidence-basedclinical practice:an international survey of 18 clinical guideline programs.Int J Qual Health Care,2003,15(1):31-45.
[32]靳睿，王晓晓，刘峰．非酒精性脂肪性肝病的药物治疗进展[J].临床肝胆病杂

志,2022,38(07):1634-1640.
[33]Ma X, Liu S, Zhang J, Dong M, et al.Proportion of NAFLD patients with normal ALT value in overall NAFLD patients:a systematic review and meta-analysis[J].BMC Gastroenterol.2020 Jan 14;20(1):10.
[34]Amernia B,Moosavy SH,Banookh F,et al.FIB-4, APRI, and AST/ALT ratio compared to FibroScan for the assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in Bandar Abbas,Iran[J].BMC Gastroenterol.2021 Dec 3;21(1):453.
[35]Scragg J, Hallsworth K, Taylor G,et al.Factors associated with engagement and adherence to a low-energy diet to promote 10% weight loss in patients with clinically significant non-alcoholic fatty liver disease[J].BMJ Open Gastroenterol.2021 Jul;8(1):e000678.
[36]Watanabe M, Tozzi R, Risi R,et al.Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of the literature[J].Obes Rev.2020 Aug;21(8):e13024.
[37]Cunha GM, Guzman G, Correa De Mello LL,et al.Efficacy of a 2-Month Very Low-Calorie Ketogenic Diet (VLCKD) Compared to a Standard Low-Calorie Diet in Reducing Visceral and Liver Fat Accumulation in Patients With Obesity[J].Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Sep 14;11:607.
[38]Mansour A, Mohajeri-Tehrani MR, Samadi M, et al.Effects of supplementation with main coffee components including caffeine and/or chlorogenic acid on hepatic,metabolic,and inflammatory indices in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes:a randomized,double-blind,placebo-controlled, clinical trial[J].Nutr J.2021 Apr 10;20(1):35.
[39]Seghieri M,Christensen AS,Andersen A,et al.Future Perspectives on GLP-1 Receptor Agonists and GLP-1/glucagon Receptor Co-agonists in the Treatment of NAFLD[J].Front Endocrinol (Lausanne).2018 Nov 6;9:649.
[40]O'Donoghue ML,Fazio S,Giugliano RP,et al.Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk[J].Circulation.2019 Mar 19;139(12):1483-1492.
[41]Wu YR, Shi XY, Ma CY,et al.Liraglutide improves lipid metabolism by enhancing cholesterol efflux associated with ABCA1 and ERK1/2 pathway[J].Cardiovasc Diabetol.2019 Nov 9;18(1):146.
[42]Day CP,James OF.Steatohepatitis:a tale of two "hits"?[J].Gastroenterology.1998 Apr;114(4):842-845.

表 1　GRADE 证据质量和意见推荐强度分级

Table1　The quality of evidence and the strength of recommendations in Grade

证据质量分级	具体描述
高（A）	非常有把握观察值接近真实值
中（B）	对观察值有中等把握：观察值有可能接近真实值，但也有可能差别很大
低（C）	对观察值的把握有限：观察值可能与真实值有很大差别
极低（D）	对观察值几乎没有把握：观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度分级	**具体描述**
强（1）	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱（2）	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当
推荐意见	强推荐、弱推荐、弱不推荐、强不推荐、（尚无法作出推荐）

表2　纳入指南的基本特征

Table2　Essential features of included guidelines

指南名称	指南编号	发布时间（年）	指南类型	发布机构	是否使用循证方法	参考文献（篇）	证据和推荐强度分级标准	关注领域
非酒精性脂肪性肝病防治指南（2018更新版）[9]	1	2018	指南	中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组、中国医师协会脂肪性肝病专家委员会	是	66	GRADE	筛查+诊断+评估+管理
非酒精性脂肪性肝病与相关代谢紊乱诊疗共识（第二版）[10]	2	2018	共识	中华医学会内分泌学分会	否	70	无	诊断+治疗
非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见（2017 年）[11]	3	2017	共识	中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会	否	27	无	中医药+诊断+管理
非酒精性脂肪性肝病中医诊疗指南（基层医生版）[12]	4	2019	指南	中华中医药学会脾胃病分会	否	未提及	无	中医药+诊断+管理
非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见（2017）[13]	5	2017	共识	中华中医药学会脾胃病分会	否	13	无	中医药+诊断+治疗
中国成人 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病管理专家共识[14]	6	2021	共识	中华医学会内分泌学分会、中华医学会糖尿病学分会	是	66	自定分级标准	筛查+诊断+管理
Non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD): assessment and management[15]	7	2016	指南	英国国家临床优化研究所	是	237	GRADE	筛查+诊断+评估+管理
Non-alcoholic fatty liver disease in adults 2021:A clinical practice guideline of the Italian Association for the Study of the Liver(AISF),the Italian Society of Diabetology(SID) and the Italian Society of	8	2021	指南	意大利肝病学会	是	284	GRADE	诊断+评估+管理

Obesity(SIO)[16]								
KASL clinical practice guidelines:Management of nonalcoholic fatty liver disease[17]	9	2013	指南	韩国肝脏研究协会	是	232	GRADE	筛查+诊断+评估+管理
The Egyptian clinicl practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associted fatty liver disease[18]	10	2021	指南	埃及代谢相关脂肪性肝病研究小组	是	180	SIGN	筛查+诊断+评估+管理
The Belgian Association for Study of the Liver Guidance Document on the management of adult and paediatric non-alcoholic fatty liver disease[19]	11	2017	指南	比利时肝脏研究协会	否	173	无	诊断+评估+管理
Recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD)[20]	12	2018	共识	波兰非酒精性脂肪肝专家组	否	43	无	诊断+管理
Nonalcoholic fatty liver disease brazilian society of hepatology consensus[21]	13	2016	共识	巴西肝病学会	否	14	无	诊断+管理
Position statement on the diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease[22]	14	2019	指南	沙特肝病和移植研究协会	是	50	GRADE	筛查+诊断+管理
Latin American Association for the study of the liver(ALEH) practice guidance e for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease[23]	15	2020	指南	拉丁美洲肝脏研究协会	否	153	无	诊断+评估+管理
Malaysian Society of Gastroenterology and Hepatology consensus statement on metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[24]	16	2022	共识	马来西亚胃肠病学和肝病学会	是	153	自定分级标准	筛查+诊断+管理
The Asian Pacific Association for the study for the liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver	17	2020	指南	亚太地区肝脏研究协会	是	311	GRADE	筛查+诊断+评估+管理

disease[25]								
World Gastroenterology Organisation Global Guidelines-Nonalcoholica fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatits[26]	18	2014	指南	世界胃肠病学组织	否	15	无	诊断+管理
The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease:Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases,American College of Gastroenterology,and the American Gastroenterological Association[27]	19	2012	指南	美国肝病研究协会、美国胃肠病学院、美国胃肠病学协会	是	198	GRADE	筛查+诊断+评估+管理

表3　纳入指南的方法学质量评分（AGREEⅡ工具）

Table3　Methodological quality scores of included guidelines(AGREEⅡ Tools)

指南编号	范围与目的（%）	参与人员（%）	制订严谨性（%）	表达清晰性（%）	应用性（%）	编辑独立性（%）	实际总得分/最高总得分（%）	推荐等级
1	44.44	11.11	37.50	80.56	50.00	0	48.14	B
2	58.33	27.78	12.50	41.67	31.25	0	36.96	C
3	13.89	8.33	5.21	33.33	27.08	0	26.09	C
4	36.11	38.89	12.50	33.33	27.08	0	34.16	C
5	30.56	16.67	18.75	33.33	22.92	0	32.30	C
6	72.22	22.22	29.17	80.56	41.67	45.83	52.17	B
7	75.00	88.89	61.46	91.67	64.58	37.50	73.60	B
8	47.22	47.22	65.63	75.00	50.00	54.17	64.29	B
9	33.33	47.22	55.21	75.00	22.92	45.83	54.97	B
10	58.33	27.78	32.29	75.00	45.83	91.67	55.59	B
11	25.00	38.89	21.88	58.33	31.25	0	39.13	C
12	19.44	16.67	10.42	52.78	12.50	33.33	31.68	C
13	22.22	8.33	32.29	38.89	41.67	75.00	37.89	B
14	38.89	38.89	35.42	69.44	22.92	79.17	50.62	B
15	41.67	30.56	36.46	63.89	35.42	37.50	48.45	B
16	36.11	22.22	37.50	75.00	41.67	79.17	52.49	B
17	63.89	44.44	41.67	75.00	54.17	75.00	60.87	B
18	27.78	22.22	3.13	30.56	6.25	20.83	26.71	C
19	69.44	38.89	44.79	69.44	29.17	37.50	54.66	B
平均分	42.84	31.43	31.25	60.67	32.68	37.50	46.36	-

表4　纳入指南的报告质量（RIGHT工具）

Table4　Reporting quality of included guidelines(RIGHT Tools)

指南编号	领域一：基本	领域二：背景	领域三：证据	领域四：推荐	领域五：评审	领域六：资金	领域七：其他方面（%）	得分（%）

	信息（%）	（%）	（%）	意见（%）	和质量保证（%）	资助与利益冲突声明和管理（%）		
1	75.00	62.50	50.00	42.86	0	0	66.67	48.57
2	50.00	62.50	10.00	21.43	0	12.50	0	30.00
3	66.67	25.00	30.00	14.29	0	0	0	24.29
4	66.67	68.75	30.00	21.43	0	0	0	35.71
5	66.67	43.75	50.00	28.57	0	12.50	0	35.71
6	66.67	81.25	50.00	42.86	0	25.00	66.67	54.29
7	83.33	100.00	100.00	100.00	100.00	0	100.00	85.71
8	66.67	62.50	60.00	64.29	50.00	37.50	100.00	62.86
9	83.33	62.50	60.00	35.71	75.00	37.50	33.33	55.71
10	50.00	81.25	50.00	57.14	0	25.00	100.00	57.14
11	66.67	81.25	30.00	28.57	0	0	0	40.00
12	33.33	43.75	0	14.29	0	25.00	0	21.43
13	50.00	50.00	10.00	42.86	0	25.00	0	32.86
14	66.67	81.25	60.00	50.00	0	25.00	33.33	54.29
15	66.67	68.75	30.00	42.86	100.00	25.00	66.67	54.29
16	50.00	81.25	60.00	42.86	0	37.50	100.00	57.14
17	41.67	75.00	60.00	50.00	0	25.00	100.00	54.29
18	16.67	50.00	0	14.29	0	12.50	66.67	24.29
19	66.67	75.00	60.00	42.86	0	25.00	66.67	54.29
平均分	59.65	66.12	42.11	39.85	17.11	18.42	47.37	46.47

表 5　B 级指南的主要推荐意见汇总

Table5　Summary of key recommendations of B-level guidelines

指南编号	筛查与诊断	评估	管理		手术治疗
			非药物治疗	药物治疗	
1	（1）血清 ALT 和 GGT 增高者、肥胖症、高甘油三酯（TG）血症、T2DM 和 MetS 患者应通过肝脏生物化学和超声筛查 NAFLD。（2）影像学诊断首选 B 型超声检查。CAP 可作为替代工具。（3）NASH 的诊断需通过肝活检证实。（4）需排除导致肝脂肪变的其他病因，并判断是否存在慢性乙型病毒性肝炎等肝病。	（1）HOMA-IR 可评估体重正常且无代谢危险因素的无糖尿病人群的胰岛素抵抗。（2）血清肝纤维化标志物和评分系统以及肝脏瞬时弹性检测可用于评估肝纤维化。	（1）低热量饮食伴或不伴体育锻炼。（2）单纯性脂肪肝患者仅需饮食指导或体育锻炼。	（1）除肝功能衰竭和失代偿期肝硬化，NAFLD/NASH 患者可以安全使用 ARB、ω-3 多不饱和脂肪酸、他汀、二甲双胍、吡格列酮等药物。（2）NASH 患者需应用保肝药物，建议选择 1 种保肝药物，连续使用 1 年以上。如果用药 6 个月血清氨基转移酶无明显下降则建议改用其他保肝药物。	（1）减肥手术可用于肥胖、MetS 和 T2DM 的 NASH 患者（除外肝硬化）。（2）NASH 相关终末期肝病和肝细胞癌患者可行肝脏移植手术，但术后心血管相关病死率较高。
6	（1）推荐 T2DM 患者使用超声筛查 NAFLD。（2）VCTE 技术可检测肝脏脂肪变性，对肥胖患者需慎重解释 CAP 值。（3）不	NFS 和 FIB-4 指数可用于评估肝脏纤维化程度。	（1）超重/肥胖的 T2DM 合并 NAFLD 患者，应限制热卡摄入，避免极低热量饮	（1）吡格列酮对 T2DM、NAFLD 和 NASH 疗效确切。（2）吡格列酮与二甲双胍联合可用于 T2DM 合并 NAFLD 患者。（3）超重/肥胖的 T2DM 合并 NAFLD 的降糖治疗可考虑二甲双胍联合具有疗效证据的 GLP-1 受体激动剂。（4）	BMI ＞ 30kg/m^2 的 T2DM 合并 NAFLD 患者，若生活方式结合

	推荐使用血清生物标志物作为判断 NASH 的依据。		食。（2）T2DM 合并 NAFLD 患者可考虑中等强度有氧运动结合抗阻力训练。（3）T2DM 合并 NAFLD 患者须戒酒。	T2DM 合并 NAFLD 的降压首选 ARB 类药物。	药物干预无法减重，可考虑减重手术治疗。
7	（1）不滥用酒精且患有 T2DM 或 MetS 的儿童或年轻患者应通过肝脏超声检查 NAFLD，且应每 3 年复查 1 次。（2）不支持采用常规肝脏血液检查排除 NAFLD。（3）NAFLD 患者应进行晚期肝纤维化检测，并考虑 ELF。	（1）ELF 评分≥10.51 考虑晚期肝纤维化，低于此值的成人和青少年或儿童应每 3 年和每 2 年复查 1 次。（2）大于 16 岁的患有 NAFLD 且处于晚期肝纤维化阶段的成年人和青少年应进行肝硬化评估。	（1）肥胖/超重的 NAFLD 患者应运动和控制饮食。（2）无论 BMI 如何，NAFLD 患者均可考虑参照肥胖指南进行生活方式干预。	（1）成年 NAFLD 患者不建议使用ω-3 脂肪酸。（2）晚期肝纤维化的成人均应考虑服用吡格列酮或维生素 E（二级/三级护理环境）；晚期肝纤维化的儿童均应考虑服用维生素 E（三级护理环境）；晚期肝纤维化的青年人均应考虑服用维生素 E（二级或三级护理环境）。2 年后复查，如成人 ELF 得分上升，停用吡格列酮或维生素 E 后考虑更换其它药物，如果儿童和青年人 ELF 得分上升，停用维生素 E。（3）服用他汀类药物的 NAFLD 患者应继续服用，只有开始服用 3 个月内肝酶水平增加 1 倍时才考虑停用。	-
8	（1）超声检查是 NAFLD 一线诊断方案。（2）肝活检是 NASH 诊断的参考标准。	（1）FIB-4 和 NFS 评分、LSM 以及肝刚度测量，可用于评估肝纤维化。MRE 是评估肝纤维化最准确的无创方法。（2）MRS 是定量估计肝脂肪的标准技术。CAP 是非侵入性评估和随访的替代指标。	（1）NAFLD 患者应运动和管理饮食，达到 7%-10%的减重目标。（2） NAFLD 患者应坚持地中海饮食原则，减少精制糖和工业糖的摄入。（3）不鼓励 NAFLD 患者的酒精摄入，且建议 NAFLD 肝硬化患者完全戒酒。	（1）吡格列酮、维生素 E、奥贝胆酸可用于 NASH 治疗。（2）UDCA 对治疗 NASH 和肝纤维化无效。（3）伴有 NAFLD/NASH 的 T2DM 患者，特别推荐吡格列酮。二甲双胍、DPP-4、GLP-1、SGLT-2 抑制剂对肝脏安全，但不特别推荐。	（1）肝移植评估的 NASH 患者应进行高血压、糖尿病和血脂异常的筛查与药物治疗。（2）减肥手术可改善病态肥胖患者的肝移植预后，但在失代偿性肝硬化中，与更高死亡率相关。
9	（1）AST 和 ALT 升高的患者，病史和检查须区分其他肝病。（2）腹部超声可主要评估肝脂肪变程度。（3）怀疑或不能排除其他慢性肝病时，应考虑肝活检。	（1）超声、CT、MRI 和 MRS 可评估肝脂肪量，但无法区分 NAFL 和 NASH。（2）NFS、LSM、MRE 可能有助于评估晚期肝纤维化。	（1）超重/肥胖的 NAFLD 患者，应减少总体重的 7-10%以上。（2）建议 NAFLD 患者采用低碳水化合物和低果糖饮食。	（1）高剂量维生素 E（800IU/天）、吡格列酮可用于 NASH 治疗。（2）二甲双胍可用于 NAFLD 合并糖尿病患者。（3）他汀类药物可被考虑用于 NAFLD 合并高脂血症患者。（4）ω-3 脂肪酸可考虑用于 NAFLD 存在高甘油三酯血症。	药物治疗无效的危及生命的严重肥胖患者，可考虑进行减肥手术。
10	（1）建议在 2 型糖尿病和代谢功能障碍人群中进行超声筛查 MAFLD。（2）腹部超声检查是检测肝脂肪变性的一线工具。（3）CAP 的测量是比超声检查更灵敏。（4）肝活检是 NASH 的唯一诊断方法。	（1）MRI 是量化肝脂肪水平的金标准。（2）纤维化可以通过 VCTE 测定肝硬度和/或血清生物标志物/评分来评估。	（1）健康饮食和运动结合。（2）MAFLD 患者的体重减轻均可获益。超重和非肥胖 MAFLD 患者的目标减轻体重分别为 7-10%和 5%。（3）能量限制、地中海式饮食、经常喝咖啡、	（1）维生素 E 和吡格列酮可用于 MAFLD 治疗。（2）二甲双胍可改善胰岛素抵抗，并可能降低 HCC 的风险。	BMI>40 kg/m^2 或 BMI>35 kg/m^2，伴有肥胖相关的并发症，且无失代偿性肝硬化或伴发门脉高压的证据，可进行减

			避免加工食品和果糖是可取的。		肥（代谢）手术。
13	（1）生化测试（酶和肝功能）和腹部超声对于 NAFLD 的诊断和鉴别是必要的。（2）需与其他慢性肝病鉴别，血清学标志物或肝弹性成像提示脂肪性肝炎或晚期肝纤维化，肝酶（ALT/AST）水平较高超过 3 个月以及 6 个月后行为改变未得到控制的代谢综合征患者建议进行肝活检。	（1）超声、CT、MRI 和 MRS 可以帮助评估脂肪变性。（2）NFS、APRI、FIB-4 和 LSM 有助于肝纤维化评估和 NAFLD 分期。	（1）饮食应具有较低的碳水化合物和果糖含量，但应避免极端限制碳水化合物。（2）每周应至少锻炼 150 分钟。（3）在 6 个月内至少减少 3%-5%的体重，脂肪性肝炎需要达 10%。	（1）维生素 E（800IU/天）和吡格列酮推荐用于 NASH 患者。（2）二甲双胍可改善胰岛素抵抗、肝酶水平，并帮助控制体重。（4）他汀类药物可用于血脂异常的 NAFLD 患者。（5）UDCA 不推荐作为治疗 NAFLD/NASH 的特定单一疗法。	（1）减肥手术可用于严重肥胖的 MAFLD 患者，手术只应对肝功能保留和无门脉高压的肝硬化患者推荐。
14	肥胖、代谢综合征是 NAFLD 高危人群，建议通过肝酶和/或超声筛查 NAFLD。	NAFLD 患者需评估晚期纤维化，如 NFS、APRI、FIB-4 或 CAP。	改变生活方式，包括减肥、运动和饮食改变。	（1）维生素 E 可用于非糖尿病 NASH 和晚期纤维化患者。（2） TZD 可用于糖尿病和非糖尿病 NASH 和晚期纤维化患者。（3）二甲双胍、熊去氧胆酸和ω-3 脂肪酸不推荐用于治疗 NASH。（4）他汀类药物可用于需要降低胆固醇或预防 CVD 的 NASH 患者。	（1）肥胖和 NASH 患者可考虑进行减肥手术，术前应评估肝硬化和失代偿的风险。（2）NASH 肝失代偿或 HCC 患者可进行肝移植评估。
15	（1）肝酶反复改变、代谢综合征特征或肥胖（BMI ＞ 30）的患者应进行 NAFLD 筛查。T2DM、代谢综合征和大于 50 岁的患者，应进行 NASH 和肝纤维化诊断。（2）腹部超声检查是 NAFLD 初筛的推荐方法。（3）无创方法不能排除或无法鉴别时，考虑肝活检。	（1）NFS 和 FIB-4 可评估 NAFLD 患者的肝纤维化程度。（2）不能排除晚期纤维化时，可采用振动控制的 LSM。	（1）禁止饮酒。（2）将卡路里摄入量减少到 1200-1800 千卡/天，并实现体重减少 7-10%。（3）以地中海饮食为基础的低精制糖饮食。（4）适量咖啡。（5）定期运动（有氧运动、抵抗或联合运动）。	维生素 E（非肝硬化、非糖尿病患者）和吡格列酮（非肝硬化合并或非糖尿病患者）对 NASH 患者有效。	（1）临床和药物管理无反应的肥胖 NAFLD 患者，考虑进行减肥（代谢 ）手术。（2）NASH 肝硬化患者出现腹水、肝性脑病等并发症，或 MELD-NA 评分≥15/Child-Pugh 评分≥7 分，应考虑肝移植。
16	（1）除影像学、无创评分或组织学诊断，MAFLD 需存在超重或肥胖，或患有 2 型糖尿病，或至少有两种代谢风险异常。（2）血清转氨酶水平升高的患者，应行超声检查诊断脂肪肝，并排除局灶性肝脏病变。（3）非侵入检查不确定时，可考虑肝	MAFLD 患者应使用 FIB-4 评估纤维化，如 FIB-4 值≥1.3，晚期肝硬化的风险增加，应通过肝刚度测量进行进一步评估。	MAFLD 患者均应干预饮食和运动。	（1）血脂异常的 MAFLD 患者可使用他汀类药物。（2）ACEI 和 ARB 是 MAFLD 患者首选的一线降压药物。（3）MAFLD 合并糖尿病患者应考虑 SGLT2-I 和二甲双胍。（4）合并糖尿病和/或肥胖的 MAFLD 患者，应考虑 GLP1-RA。(5)吡格列酮 30-45 mg/天和维生素 E800IU/天可考虑用于治疗脂肪性肝炎。	(1)BMI ≥ 35 kg/m^2 患者考虑进行减肥手术。(2)MAFLD 相关肝硬化、终末期肝病和/或 HCC 患者，应考虑进行肝移植。

	活检。				
17	(1)超重/肥胖、T2DM 和代谢综合征等患者应考虑筛查 MAFLD。（2）腹部超声是 MAFLD 影像学的推荐诊断方式。（3）VCTE 和 CAP 是更灵敏的工具。血清生物标志物和评分如 FLI，可作为诊断的替代方法。（4）肝活检是评估脂肪性肝炎的首选方法。	MRI-PDFF 和质子-MRS 是量化肝脂肪的金标准。	（1）无脂肪性肝炎或虚弱的患者应行健康饮食和体育活动（有氧运动和阻力训练），不进行药物治疗。（2）MAFLD 患者都可以从减肥中获益。7-10%的体重减轻是大多数超重/肥胖的干预目标。（3）饮食建议应考虑能量限制以及地中海型饮食。	（1）吡格列酮可用于 T2DM 的脂肪性肝炎患者。（2）GLP1-RA、SGLT2-I、二甲双胍、维生素 E、他汀类药物和己酮可可碱可用于 MAFLD 治疗。	（1）减肥（代谢)手术可用于治疗 MAFLD。(2)肝硬化患者发生减肥（代谢）手术术后并发症的风险较高。(3)MAFLD 肝硬化患者肝移植前应重点评估心血管疾病的发病率。
19	（1）诊断 NAFLD 需排除其他导致脂肪变性的慢性肝病。（2）持续高血清铁蛋白和铁饱和度增加，可能需进行肝活检。(3)代谢综合征的 NAFLD 患者伴脂肪性肝炎可能性较大，可用于是否进行肝活检的参考。	（1）NFS 评分可用于识别NAFLD纤维化和/或肝硬化。（2）代谢综合征与NASH和晚期纤维化识别有关。	（1）通过低热量饮食与增加体力活动实现体重减轻。（2）体重减轻应至 3-5%，NASH 需达 10%。（3）需停止饮酒。	（1)二甲双胍不推荐作为成人 NASH 的特异性治疗。(2)吡格列酮可用于 NASH 患者。（3）维生素 E800IU/天可作为 NASH 的非糖尿病成人患者的一线药物。不推荐用于糖尿病合并 NASH、无肝活检的 NAFLD、NASH 肝硬化或隐源性肝硬化。(4)UDCA 不推荐用于 NAFLD 或 NASH。（5）ω-3 脂肪酸可能是治疗 NAFLD 合并高甘油三酯血症的一线药物。（6）他汀类药物可用于治疗血脂异常的 NAFLD 和 NASH。	-

注：NAFDL：非酒精性脂肪性肝病；NASH：非酒精性脂肪性肝炎；NAFL:单纯性脂肪肝；MAFLD：代谢相关脂肪性肝病；ALT:谷丙转氨酶；GGT：谷氨酰转肽酶；T2DM：2 型糖尿病；MetS：代谢综合征；VCTE：振动控制瞬时弹性成像；CAP：受控衰减参数；NFS：NAFLD 纤维化评分；FIB-4：肝纤维化指数；ELF：增强肝纤维化检测；LSM:瞬态弹性成像；MRE：磁共振弹性成像；MRS：1h-磁共振波谱；UDCA:熊去氧胆酸；MRI：磁共振成像；APRI：谷丙转氨酶和血小板比率指数；TZD：噻唑烷二酮类药物；CVD：脑血管疾病；HCC:肝细胞癌；ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB：血管紧张素受体阻滞剂；SGLT2-I:钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂；GLP1-RA：胰高血糖素样肽 1 受体激动剂；FLI：脂肪肝指数；MRI-PDFF：磁共振质子密度脂肪含量测定；

表 6 B 级指南的主要推荐意见强度和证据级别汇总

Table6 Summary of the strength of key recommendations and levels of evidence in B-level guidelines

指南编号	筛查与诊断								评估				管理																
													非药物治疗				药物治疗[b]											手术治疗	
	肝酶异常	超重/肥胖	代谢综合征	T2DM	B超	活检[a]	基因检测	血清标志物	B超	CT	MRI/MRS	VCTE	低热量饮食	限制饮酒	饮用咖啡	运动	保肝药	维生素E	ACEI	ARB	二甲双胍	吡格列酮	他汀类	ω-3脂肪酸	GLP1-RA	SGLT-2抑制剂	UDCA	减肥（代谢）手术[c]	肝移植[d]
1	A1	A1	A1	A1	A1	A1	-	B2	-	-	-	B1	A1	B1	C1	B2	C1	C1	-	C1	C1	C1	C1	C1	-	-	-	B1	A1
6	-	-	-	A1	A1	B1	-	B3	-	-	-	A1	B1	B1	-	B2	B2	C3	-	A1	B2	-	-	-	B2	-	-	B2	-
7	A3	A1	A1	A1	A1	-	-	B2	-	-	-	-	A1	B1	-	B2	-	C2	-	-	-	B2	A1	C3	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	A1	B2	B2	A1	-	-	A2	A1	B1	C2	-	B1	-	B2	-	-	B2	B2	-	-	B2	C2	B3	C2	C1
9	B1	-	-	-	B1	B1	-	B1	A1	A	A1	B1	B1	-	-	B1	-	B1	-	-	B1	B1	B1	B1	-	-	-	B1	-

										1																			
10	–	A1	–	A1	A1	A1	–	A2	–	–	B2	B1	B1	B1	B1	B1	–	B2	–	–	B2	B2	B1	–	–	–	–	B1	B1
14	B2	B2	B2	–	B2	–	–	B1	–	–	–	–	A1	–	–	A1	–	B2	–	–	C1	B2	B1	C1	–	–	C1	B1	A1
16	C1	B1	–	B1	A1	B1	–	A1	–	–	–	–	–	–	–	A2	–	B2	A1	A1	B2	B2	C1	–	–	A1	–	B2	B1
17	–	A1	A1	A1	A1	A1	–	–	–	–	A1	B2	B1	–	–	B2	–	–	–	–	B2	B1	B2	–	B1	B1	–	B1	B1
19	–	B3	–	B3	–	B1	B1	B1	–	–	–	B1	A1	B1	–	B1	–	B1	–	–	A3	B1	B1	B1	–	–	B3	A1	–

注：a.肝组织活检针对无创检查无法鉴别诊断、可能存在 NASH 或纤维化的 NAFLD 患者。
b.目前尚无可明确治疗 NALFD/NASH 的药物，药物治疗以改善肝功和代谢（血糖、血脂、血压等）为主。
c.减肥（代谢）手术通常用于超重/肥胖的 NAFLD 患者。
d.肝移植术通常用于 NAFLD/NASH 相关肝硬化、终末期肝病或 HCC 患者。

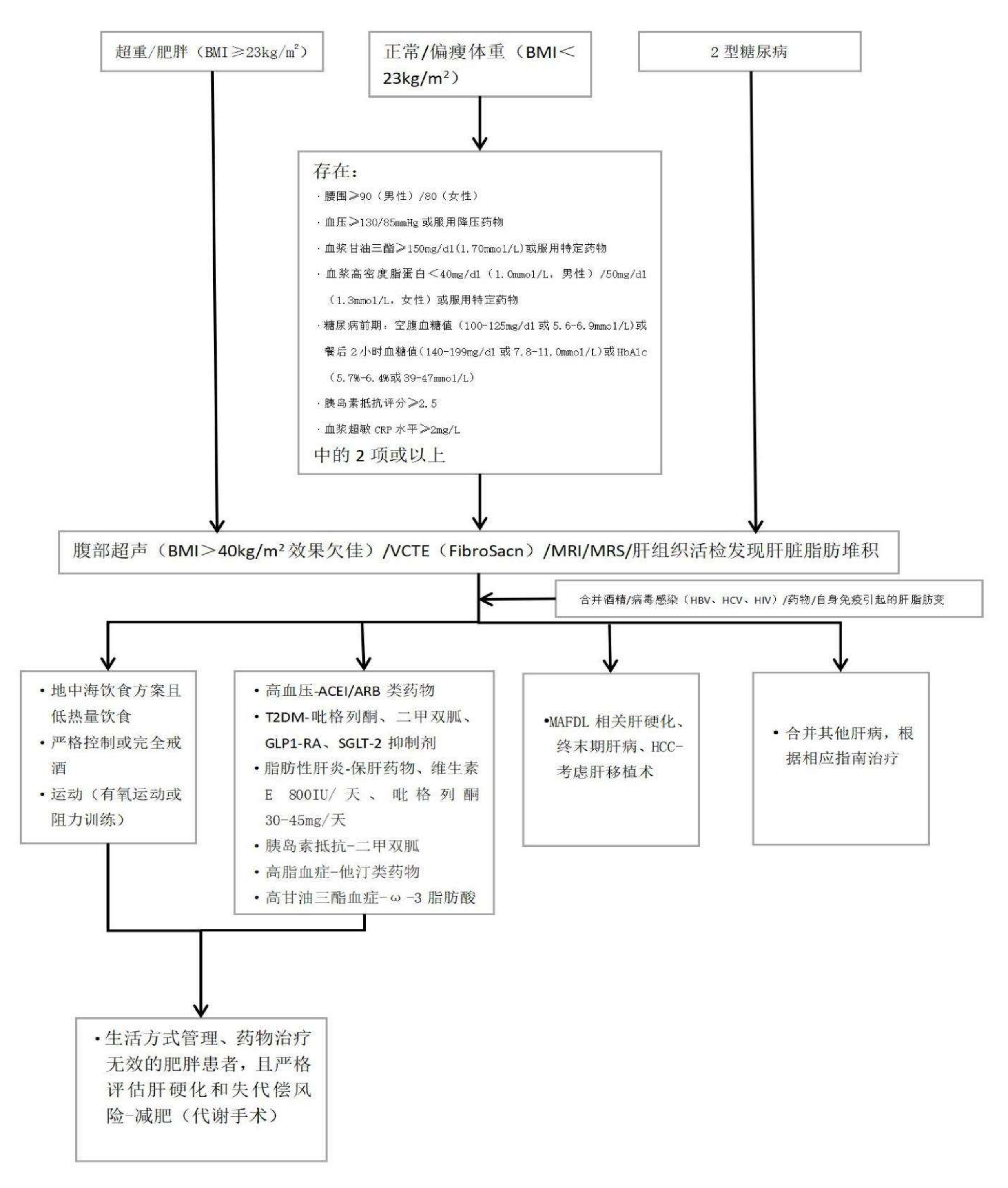


图 2 MAFLD 临床诊疗流程图

Picture2 Clinical flow chart of MAFLD